

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz

Direktor: Prof. Dr. R. Frey

Der Einfluß von Ketamin auf das kardiovaskuläre System
unter besonderer Berücksichtigung der
renalen Durchblutung

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von:
Dietrich Omlor
aus Jägersburg

Mainz 1974

Aus dem Institut für Anaesthesiologie
der Johannes Gutenberg - Universität Mainz
Direktor: Prof. Dr. R. Frey

Der Einfluß von Ketamin auf das kardiovaskuläre System
unter besonderer Berücksichtigung der
renalen Durchblutung

Inauguraldissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von:
Dietrich Omlor
aus Jägersburg

Mainz 1974



Fachbereichsdekan: Professor Dr. Wolf

Referent : Professor Dr. Kreuscher

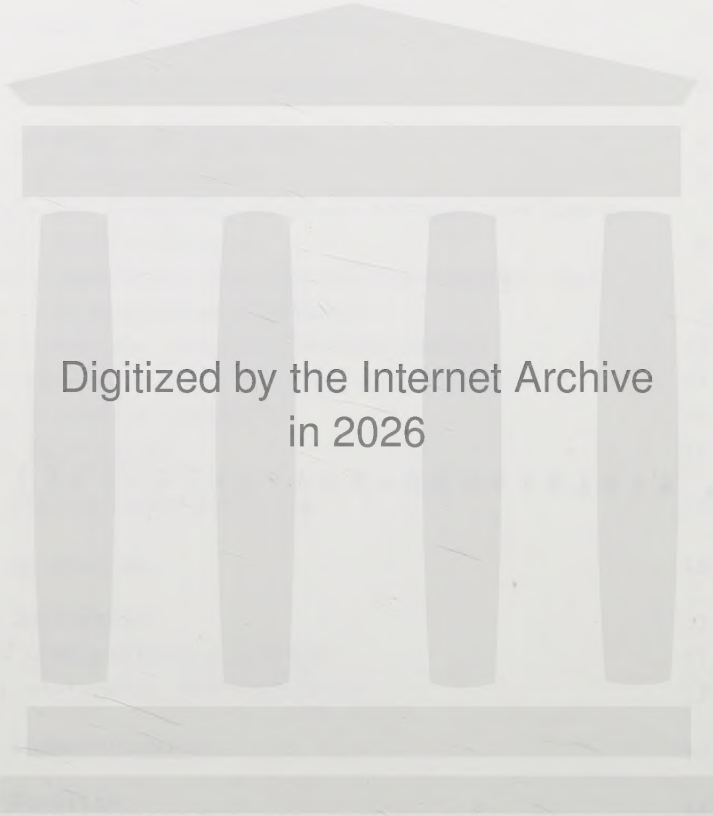
Korreferent : Professor Dr. Hohenfellner

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung - Fragestellung	1
2. Pharmakologie von Ketamin	6
3. Material und Methodik	8
3.1. Versuchsanordnung	8
3.1.1. Die elektromagnetische Messung der Nieren- durchblutung	8
3.1.2. Bestimmung des Herzzeitvolumens mit der Thermo-Dilutionsmethode	9
3.2. Material, Narkose und Ventilation	13
3.3. Operative Eingriffe und Katheterisation	13
3.4. Gemessene Parameter	15
3.5. Signifikanz	16
4. Statistische Verfahren	17
5. Ergebnisse	18
6. Diskussion	31
6.1. Diskussion der Methode	31
6.2. Diskussion der Ergebnisse	32
7. Zusammenfassung	42
8. Tabellen	44
9. Literaturverzeichnis	66

1. EINLEITUNG - FRAGESTELLUNG



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1.1. Seit der Einführung des Phencyclidinderivates Ketamin durch Corssen und Domino (1966) in die Klinik sind zahlreiche Untersuchungen über die Beeinflussung von Herz- und Kreislauffunktion durch Ketamin durchgeführt worden. Ketamin nimmt unter den Narkosemitteln insofern eine Sonderstellung ein, da es sich durch andere Wirkungseigenschaften auf das kardiovaskuläre System auszeichnet. Es steht damit im Gegensatz zu vielen anderen, z. Z. gebräuchlichen injizierbaren Narkotika wie z. B. die Barbiturate, Thiobarbiturate, γ Hydroxybuttersäure und Propandid.

Im Rahmen einer tierexperimentellen Versuchsreihe wurde die Teilfrage zu klären versucht, wie sich nach intravenöser Gabe von Ketamin die Kreislauffunktion, insbesondere die Nierendurchblutung, verändert, da gerade die Funktion der Niere, d. h. ihre Filtrations-, Resorptions- und Sekretionseigenschaften aufs Innigste an die Durchblutung gekoppelt sind. Auch aus dem Blickwinkel der urologischen Transplantationschirurgie besteht ein Interesse zu erfahren, welche Wirkung Ketamin auf die Nierendurchblutung- und Nierenfunktion hat.

- 1.2. Wenn ein neues Narkosemittel kritisch untersucht werden soll, dann interessieren in erster Linie seine Wirkungseigenschaften auf das Herz-Kreislaufsystem, in zweiter Linie auf das respiratorische System. Im Rahmen dieser Arbeit sind besonders die Ketamin abhängigen Veränderungen der Kreislaufparameter von Bedeutung, während die Wirkung auf die Atmung weitgehend unberücksichtigt bleibt.

1.2.1. Herzfrequenz und arterieller Blutdruck

Im Gegensatz zu den meisten Narkosemitteln hat Ketamin klinisch einen ausgeprägt stimulierenden Effekt auf das Herz-Kreislaufsystem. Sowohl im Tierversuch (3, 32, 36) wie auch beim Menschen (13, 14, 16, 29) tritt nach Ketamin eine AccelARATION der Herzfrequenz und eine Erhöhung des arteriellen Blutdrucks auf.

Nach der i.v. Applikation von Ketamin kommt es beim Menschen im allgemeinen zum Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdruckes sowie der Pulsfrequenz mit einem Maximum in der dritten Minute und Rückkehr zum Ausgangsniveau nach 10 - 20 Minuten.

1.2.2. Herzminutenvolumen

Während die Befunde von Herzfrequenz und arteriellem Mitteldruck sowohl beim Menschen als auch im Tierversuch relativ einheitlich sind, werden in der Literatur über unterschiedliche Veränderungen des Herzminutenvolumens nach Ketamingabe berichtet.

1.2.2.1. Veränderungen des Herzminutenvolumens beim Menschen

1.2.2.1.1. Nach Einleitung der Ketaminanaesthesia kommt es zu einem raschen Anstieg des Herzminutenvolumens um max. 34 % (10) oder nach Kreuscher und Gauch bis zu 74 % (14).

1.2.2.1.2. Niedermeier und Mitarbeiter berichten von einem Absinken des HmV nach Gabe von Ketamin unter Neuroleptanalgesie. Der Abfall des Herzminutenvolumens beträgt gegenüber dem Ausgangswert 18,5 %, gegenüber dem letzten Wert unter Neuroleptanalgesie 13,5 % (22). Diese Werte wurden an Patienten gewonnen.

1.2.2.2. Veränderungen des Herzminutenvolumens im Tierversuch

1.2.2.2.1. Aus tierexperimentellen Untersuchungen geht hervor, daß das Herzminutenvolumen nach Ketamingabe teils unverändert bleibt (25), teils ist ein geringfügiger Anstieg zu verzeichnen (8, 24). Auch über eine Abnahme des HmV nach Ketamin ist berichtet worden (9, 18).

1.2.3. Schlagvolumen

Die Ergebnisse, die anhand eines Herz-Lungenpräparates gewonnen wurden, zeigen, daß das Schlagvolumen bei 10 und 20 mg Ketamin/100 ml Blut leicht ansteigt (5). Aus einer Untersuchung an einem Kontingent von 17 Patienten geht hervor, daß Ketamin auch am Menschen eine Steigerung des Schlagvolumens hervorruft (10). Demgegenüber wurde von Peter im Tierexperiment am narkotisierten

Ganztier bei Versuchen im Schock eine Verminderung des Schlagvolumens festgestellt. Diese Kreislaufeffekte treten nach zahlreichen übereinstimmenden Untersuchungen kurz nach der intravenösen Injektion auf und klingen meist 20 - 30 Minuten später wieder ab.

1.2.4. Peripherer Widerstand

Der periphere Widerstand wird unter Ketamin entweder nicht verändert (33, 34, 36) oder sogar vermindert gefunden (14, 34).

1.2.5. Organdurchblutung

Da diese Substanz ungewöhnliche Wirkungen auf das kardiovaskuläre System hat, ist der Einfluß von Ketamin auf die Durchblutung einzelner Organe und Organsysteme von besonderem Interesse. Gerade die Niere steht hier im Vordergrund, da ein relativ hoher Anteil des HMV die renale Strombahn passiert.

Der normalerweise niedrige Strömungswiderstand des Nierenkreislaufs bedingt beim Menschen eine Nierendurchblutung von zusammen etwa 1200 ml/min, was etwa 25 % des Herzminutenvolumens entspricht (31). Die Durchblutung der Niere unterliegt der Autoregulation. Sie ist verhältnismäßig unabhängig vom jeweils herrschenden arteriellen Blutdruck. Der Nierenkreislauf ist imstande, auf eine Steigerung des Blutdruckes mit einer Erhöhung, auf eine Senkung des Druckes mit einer Abnahme des Widerstandes zu antworten. Diese Regelung

des Strömungswiderstandes stellt eine Selbststeuerung des Nierenkreislaufes dar. Sie ist auch an der völlig isolierten Niere zu beobachten (23).

- 1.2.5.1. Trotz dieses Mechanismus hat es sich gezeigt, daß durch Ketamin eine Veränderung der Nierendurchblutung hervorgerufen wird. Von Hensel und Mitarbeitern wird unter dem Aspekt der Katecholaminaktivität unter Ketaminnarkose in einer tierexperimentellen Untersuchung eine leichte Verminderung der Nierendurchblutung festgestellt. Das Nierenminutenvolumen fällt von 370 ml/100 g · min im Mittel auf 310 ml/100 g · min geringfügig ab. Bei einem der Versuche kommt es unter Ketamin sogar zu einer Steigerung der Nierendurchblutung trotz eines vorübergehenden Druckabfalls in der Aorta (9).

Einer anderen Untersuchung zufolge, die ebenfalls am narkotisierten Ganztier durchgeführt wurde, sinkt die Nierendurchblutung parallel zum Systemdruckabfall von 300 auf 250 ml/100 g · min signifikant für etwa 20 Minuten ab (24).

Zur Vervollständigung des Wirkungsspektrums von Ketamin auf den Gesamtkreislauf - Herzfrequenz, arterieller Mitteldruck und Herzminutenvolumen - sowie zur weiteren Abklärung seiner Wirkung auf die renale Fraktion des Herzminutenvolumens, das Nierenminutenvolumen, wurde eine Untersuchungsreihe an 10 Hunden durchgeführt.

2. PHARMAKOLOGIE VON KETAMIN

2 - (o-chlorophenyl) -2- methylaminocyclohexanonhydrochlorid, Ketamin (CI - 581) ist eine weiße kristalline Verbindung mit einem Schmelzpunkt von 259°C. Es löst sich in Wasser zu einer klaren farblosen Flüssigkeit. Eine 10 %ige wässrige Lösung hat einen pH von 3,5.

Bezeichnend für Ketamin ist eine sofort einsetzende und kurz dauernde Wirkung. Ketamin wird nach oraler oder parenteraler Applikation schnell resorbiert; die Aufnahme von Ketamin durch das zentrale Nervensystem und die Verteilung in andere Gewebe erfolgt ebenfalls rasch. Ratten zeigen nach peroralen Gaben von 50 mg/kg Körpergewicht nach 15 Minuten maximale Blut- und Gewebekonzentrationen (Leber, Nieren, Körperfett 40 - 50 μ /g, Blutplasma 7 - 8 μ /ml).

Die schnelle Weiterverteilung von Ketamin vom Hirn in andere Gewebe kann grundsätzlich für die kurzwirkenden anaesthetischen Eigenschaften dieses Pharmakons verantwortlich gemacht werden.

Seine akute und chronische Toxizität sind gering. Für die Ratte werden $58,88 \pm 1,22$ mg/kg Körpergewicht angegeben.

Ketamin wird im Körper sehr rasch abgebaut. Die Metabolite konnten isoliert und im Urin von Ratten, Hunden, Affen und Menschen nachgewiesen werden. Der Abbauweg erfolgt über mehrere Stufen.

Demethylierung zur freien Aminoverbindung,
Hydroxylierung des Cyclohexanonrings und Um-
wandlung zum Cyclohexenderivat.

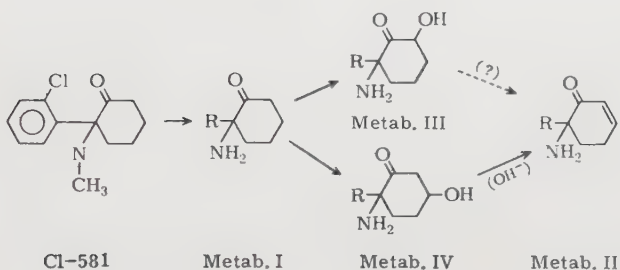


Abb. 1: Stoffwechselmetabolite und mögliche
Abbauwege von Ketamin

Der Metabolit III kommt hauptsächlich an
Glukuronsäure gebunden vor. Metabolit II er-
scheint überwiegend im Urin von Menschen,
Affen und Hunden, während die Metabolite I
und III im Urin der Ratte vorherrschen
(2, 11).

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Versuchsanordnung

Die Untersuchungen wurden an 10 Bastardhunden durchgeführt. Das Herzminutenvolumen (HMV) wurde mit der Kälteverdünnungsmethode nach Slama-Eilper bestimmt (Meßgerät BK 6560, Firma Fischer, Göttingen). Die Nierendurchblutung wurde mit Hilfe eines elektromagnetischen Flußmessers ermittelt (Meßapparatur Statham Elektromagnetic Flowmeter M - 4001). Zusätzlich wurden der arterielle Mitteldruck (Pm) über einen Druckwandler gemessen (Statham P 23 dB) und aus der R-Zacke des EKG die Herzfrequenz bestimmt. Vor und während der Ketaminanaesthesie wurde zur Kontrolle der Elektrolyte im Harn jeweils eine Urinprobe mit Hilfe eines Harnleiterkatheters entnommen.

2.1.1. Die elektromagnetische Messung der Nierendurchblutung

Meßprinzip:

Entsprechend dem Faradayschen Induktionsgesetz wird ein Magnet so um ein Blutgefäß gelegt, daß die magnetischen Feldlinien senkrecht zu dem strömenden Medium verlaufen. Bewegt sich dieses, so wird ein elektrisches Potential erzeugt, welches der über dem Durchmesser gemittelten Geschwindigkeit des Mediums direkt proportional ist. Die Registrierung der Strömungsvorgänge ist phasen- und amplitudengetreu. Bei Umkehr der Strömungsrichtung ändert sich in gleicher Weise die Signalspannung.

Letztere kann an der Gefäßwand durch zwei Elektroden abgegriffen, verstärkt und registriert werden. Im ganzen gilt für die Signalspannung U_s der elektromagnetischen Methode folgende Formel:

$$U_s = B \cdot D \cdot v_q \text{ (Volt)}$$

Hierin ist: B (Voltsec. / cm^2) = magnetische Kraftflußdichte; D (cm) = Innendurchmesser der isolierten Röhre bzw. Außendurchmesser des Blutgefäßes = Abstand zwischen den Elektroden; v_q (cm / sec) = die über den Innenquerschnitt der isolierten Röhre bzw. über den Außenquerschnitt der Blutgefäße (einschließlich Wand) gemittelte Geschwindigkeit (19).

3.1.2. Bestimmung des Herzzeitvolumens mit der Thermo-Dilutionsmethode

Meßprinzip:

Die Anwendung des Stewart-Hamilton-Prinzips auf die Bestimmung des Herzzeitvolumens mit der Thermo-Dilutionsmethode ergibt die folgende Formel:

$$\text{HZV} = k \frac{V_i (T_b - T_i)}{\int \Delta T \cdot dt} \quad (I)$$

HZV : Herzzeitvolumen (ml/sec)
 V_i : injiziertes Volumen (ml)
 T_b : Ausgangswert der Bluttemperatur
 (Grad)
 T_i : Ausgangswert der injizierten Lösung
 (Grad)

$\int \Delta T \cdot dt$: auf Rezirkulation korrigierte Tem-
 peratur-Zeit-Fläche (Grad · sec)

$$k = \frac{\text{spez. Gewicht} \cdot \text{spez. Wärme der injizierten Lösung}}{\text{spez. Gewicht} \cdot \text{spez. Wärme des Blutes}}$$

(für 0,9 % NaCl-Lösung und normales Blut beträgt
 k etwa 1,10)

Das Hauptproblem ist die Ermittlung der auf die
 Rezirkulation korrigierten Temperatur-Zeit-Fläche.
 In dem Rechengerät wird die Temperatur-Zeit-Kurve
 integriert, bis der Temperaturschlag auf 2/3
 des Maximalwertes wieder abgesunken ist (Abb. 2).
 Der erhaltene Wert (F₁) wird dann mit einem
 empirisch bestimmten Faktor (a) multipliziert, um
 die Gesamtfläche ohne Rezirkulationseffekt
 (F₁ + F₂) zu bekommen.

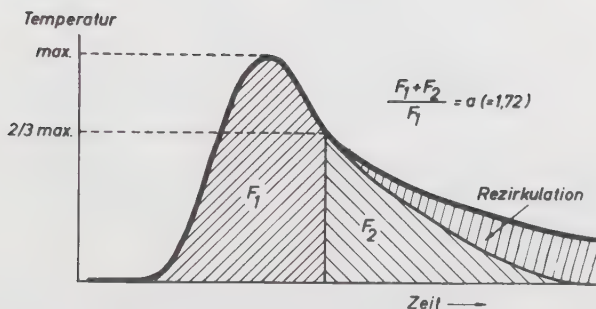


Abb. 2 : Schema einer Thermo-Injektionskurve zur Erläuterung des Meßprinzips des Rechengerätes (s. Text: Meßprinzip)

Die Berechtigung zu diesem Vorgehen ergab sich daraus, daß bei der üblichen rechnerischen Auswertung (Planimetrieren des Anfangsteils, Extrapolation aufgrund der Exponentialfunktion für die Restfläche) von registrierten Temperatur-Zeit-Kurven, die an narkotisierten Hunden erhalten worden waren, der Faktor "a" recht konstant war (im Mittel 1,72). Also berechnet das Rechengerät das HZV nach der folgenden Formel:

$$\text{HZV} = \frac{V_i (T_b - T_i)}{b (a \cdot F_1)} \quad (\text{II})$$

- F_1 : Temperatur-Zeit-Fläche bis Abfall auf $2/3$ (Abb. 2)
- a F_1 : auf Rezirkulation korrigierte gesamte Temperatur-Zeit-Fläche
- b : Empfindlichkeit der Temperaturmessung

Danach müssen vor der Injektion die folgenden zur Auswertung benötigten Daten in das Gerät eingegeben werden:

1. Das effektive injizierte Volumen (V_i)
2. Die Differenz zwischen Bluttemperatur (Kerntemperatur) und der Temperatur der injizierten Lösung ($T_b - T_i$)
3. Bei Wechsel des Thermistors die Empfindlichkeit der Temperaturmessung (b).

Das Gerät ermittelt die Temperatur-Zeit-Fläche ($a \cdot F_1$), führt die Rechenoperationen nach Gleichung (II) durch und zeigt als Ergebnis das Herzzeitvolumen als Ziffer in Liter pro Minute an (28).

3.2. Material, Narkose und Ventilation

Für die Untersuchungen wurden zehn Bastardhunde beiderlei Geschlechts - im Gewicht zwischen 7 und 11,5 kg - verwandt. Die Versuchstiere wurden nach Gabe von Atropin (0,5 mg) mit Brevimytal (2 mg/kg) narkotisiert und mit Succinylcholin (1 mg/kg) endotracheal intubiert. Mit einem Lachgas/Sauerstoffgemisch (2 : 1 l/min) wurde bei kontrollierter Beatmung eine Analgesie unterhalten. Das Atemminutenvolumen wurde so eingestellt, daß die mit einem URAS kontrollierte endexpiratorische Kohlensäurekonzentration bei 4 Vol % lag. Die Beatmungsdrücke lagen zwischen + 1 und + 15 cm H₂O. Zur Operationsvorbereitung wurde das Tier in Rückenlage gebracht und am Operationstisch befestigt. Gleichzeitig wurde eine Infusion mit Ringerlactat-Lösung angehängt, um etwaige kleine Blutverluste auszugleichen, und ein EKG mit Extremitätenableitungen angeschlossen.

3.3. Operative Eingriffe und Katheterisation

- 3.3.1. Zum Einlegen der Katheter mußten folgende Gefäße freigelegt werden: Arteria und Vena brachialis dextra und die Arteria brachialis sinistra.

Über die Arteria brachialis dextra wurde ein Herzkatheter in die Arteria subclavia zur Druckmessung vorgeschoben. Anschließend erfolgte der Anschluß des Katheters an den Druckrezeptor, der durch ein Stativ am Operationstisch befestigt war. Der arterielle Mitteldruck wurde mit einem

Statham-Druckwandler in Verbindung mit einem Trägerfrequenzverstärker gemessen und fotoelektrisch registriert.

Über die Vena brachialis dextra wurde ein Herzkatheter in die Vena cava superior eingeführt, um kalte physiologische Kochsalzlösung zur Bestimmung des Herz-Minuten-Volumens zentral applizieren zu können.

In der Arteria brachialis sinistra wurde das Thermoelement zur Registrierung des Herz-Zeit-Volumens mittels der Kälteverdünnungsmethode eingeführt und in die Aorta ascendens vorgeschoben.

3.3.2. Zur Bestimmung der Nierendurchblutung wurde die rechte Niere von einem Pararektalschnitt aus freigelegt. Um den Stamm der Arteria renalis dextra wurde die elektromagnetische Flowprobe eines Statham-Multiflow-Gerätes gelegt. Die Größe des Meßkopfes wurde so gewählt, daß die Arterie gleichmäßig fest umschlossen wurde. Zur Einstellung der Nulllinie wurde das Gefäß einige cm proximal des Meßkopfes mittels einer Plastik- klemme für kurze Zeit abgeklemmt. Bei dem verwendeten Gerät wurde in vitro für jeden Meß- kopf ein Eichfaktor bestimmt, der bei der Mes- sung in vivo gestattet, den Fluß in ml/min an einer Skala abzulesen.

3.4. Folgende Parameter wurden gemessen:

1. Arterieller Druck,
2. Herzfrequenz,
3. Herzzeitvolumen,
4. Nierenzeitvolumen,
5. Urinmenge mit Elektrolyte.

3.4.1. Zunächst wurden die Ausgangswerte der zu messen- den Parameter bestimmt. Wenn sich diese konstant verhielten, wurden 5 mg/kg Ketamin in 1 %iger Lösung im Verlaufe von 60 sec intravenös inji- ziert. Die Messungen der genannten Parameter wurden 1, 3, 5, 7, 10, 15, 20, 25 und 30 Minuten nach beendeter Injektion durchgeführt.

- 3.5. Zur Überprüfung der Signifikanz unserer Meß-
ergebnisse wird der Friedmann-Test herangezogen.

Übersteigt der berechnete Prüfwert den für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % tabellierten Grenzwert, so gilt der beobachtete Unterschied als statistisch signifikant. Ist der Prüfwert kleiner als der 1 % Grenzwert und größer als der 5 % Grenzwert, so ist er als statistisch auffällig anzusehen.

Erreicht der Prüfwert den für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % tabellierten Grenzwert nicht, so gilt der an Hand des Stichprobenumfangs beobachtete Unterschied als mutmaßlich zufallsbedingt und sachlich nicht vorhanden.

4. STATISTISCHE VERFAHREN

- 4.1. Die Ergebnisse werden in Tabellen dargestellt.
- 4.2. Die Änderungen der einzelnen Parameter werden für die Versuchstiere aufgestellt.
- 4.3. Die Änderungen der Elektrolyte werden in Strichdiagrammen veranschaulicht.
- 4.4. Zur Prüfung, ob es nach Gabe von Ketamin zu einer mehr als zufälligen Änderung der Parameter kommt, wird der Friedmann-Test herangezogen, wobei Messungen zu den Zeitpunkten 0, 1', 10' und 30' verwendet wurden.
- 4.5. Die Beziehungen der einzelnen Parameter untereinander werden für die Ausgangswerte und die Werte 10 Minuten nach Ketamin in Korrelationsdiagrammen veranschaulicht.

5. E R G E B N I S S E

5.1. Herzminutenvolumen

Das Herzminutenvolumen ist nach Ketamininjektion für 20 Minuten signifikant erniedrigt. Die gemessenen Werte zeigen einen Abfall zwischen 8,4 % und 29,4 % und erreichen im Durchschnitt nach 5 Minuten ihren Tiefstand.

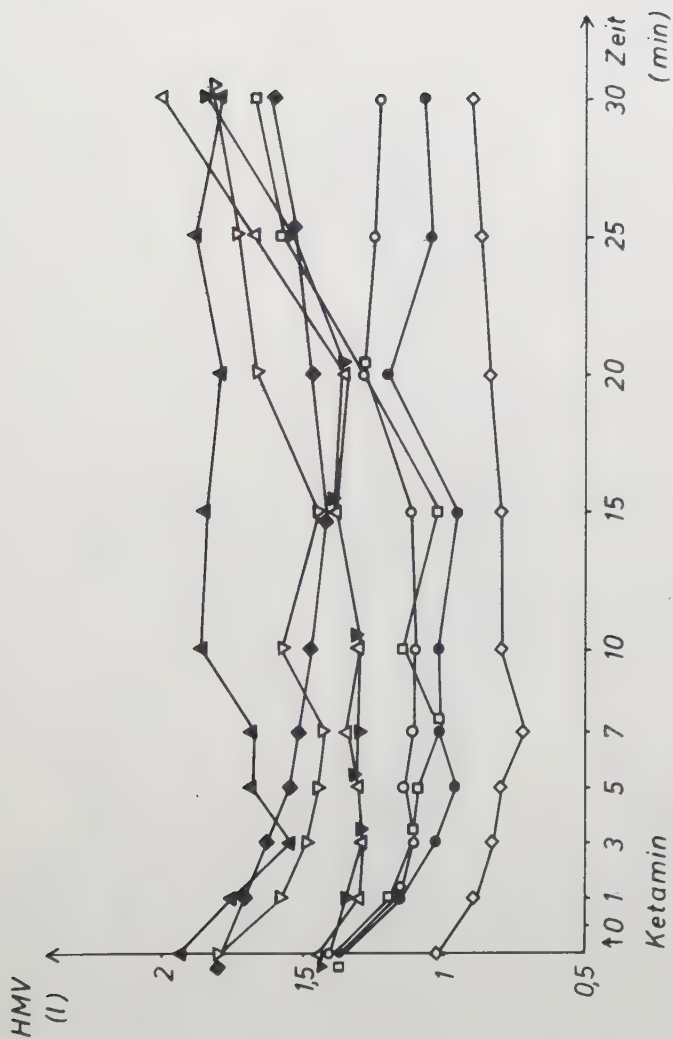


Abb. 3: Der Einfluß von 5 mg/kg Ketamin auf das Herzminutenvolumen der einzelnen Versuchstiere

5.2. Nierenminutenvolumen

Eine einmalige Injektion von 5 mg/kg Ketamin führt zu einer signifikanten Verminderung des Nierenminutenvolumens zwischen 8,3 % und 20,5 %, die über 20 Minuten andauert.

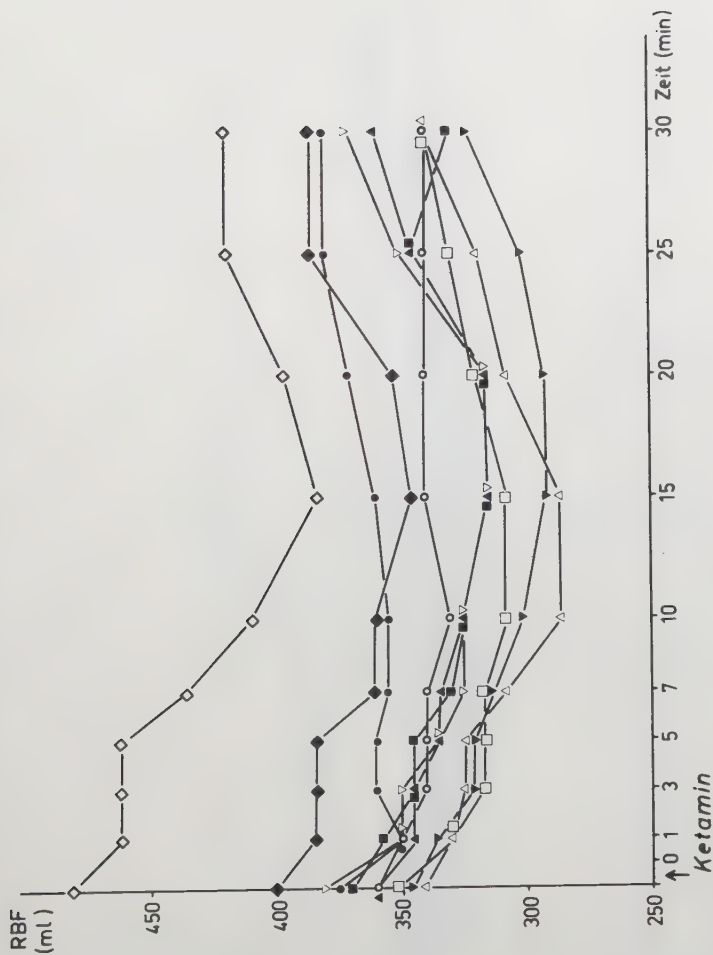


Abb. 1: Der Einfluss von 5 mg/kg Ketamin auf das Nierenminutenvolumen der einzelnen Versuchstiere

5.3. Herzschlagvolumen

Das Herzschlagvolumen zeigt unter Ketamin einen signifikanten Abfall zwischen 13,2 % und 34,1 %. Unter den Versuchsbedingungen sind die Werte noch 20 Minuten nach der Injektion erniedrigt.

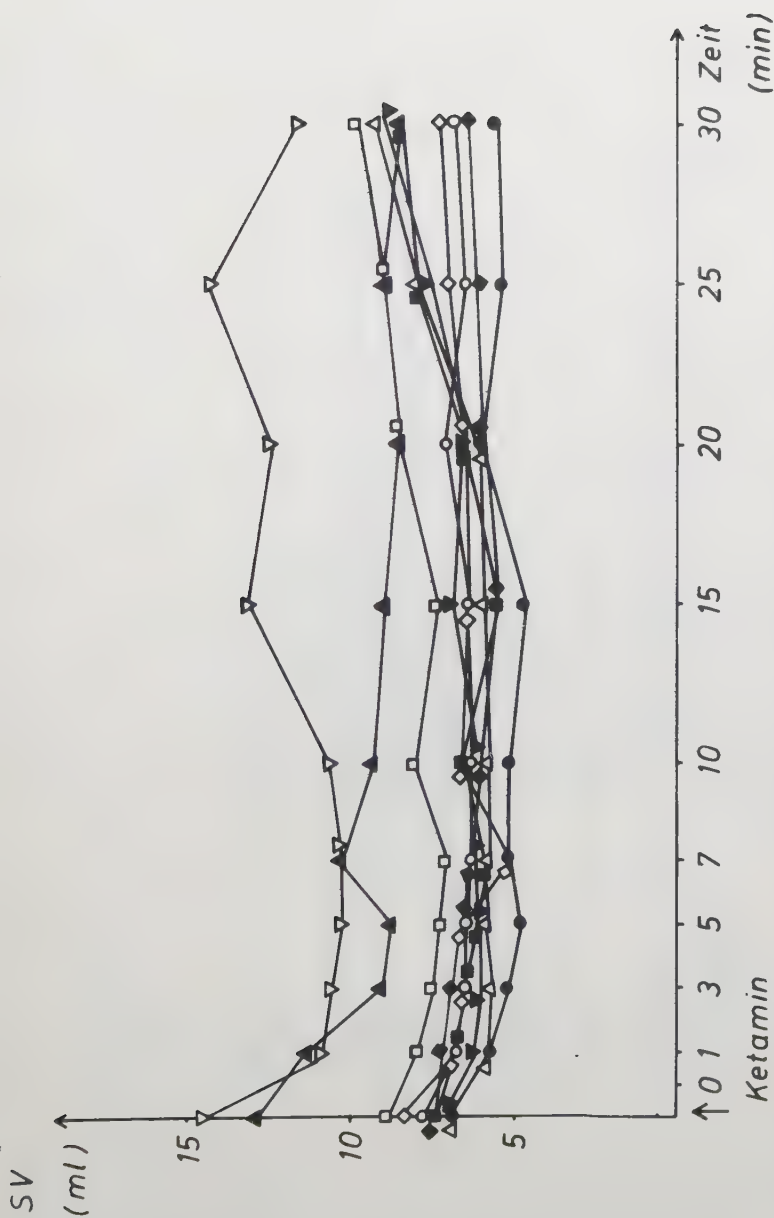


Abb. 5: Der Einfluß von 5 mg/kg Ketamin auf das Schlagvolumen der einzelnen Versuchstiere

Herzfrequenz:

Die Herzfrequenz zeigt keine signifikanten Veränderungen. Bei 3 Versuchstieren erfolgt unter Ketaminanaesthesia eine Frequenzsteigerung, während die übrigen 7 Tiere nur eine leichte Schwankung um den Ausgangswert zeigen.

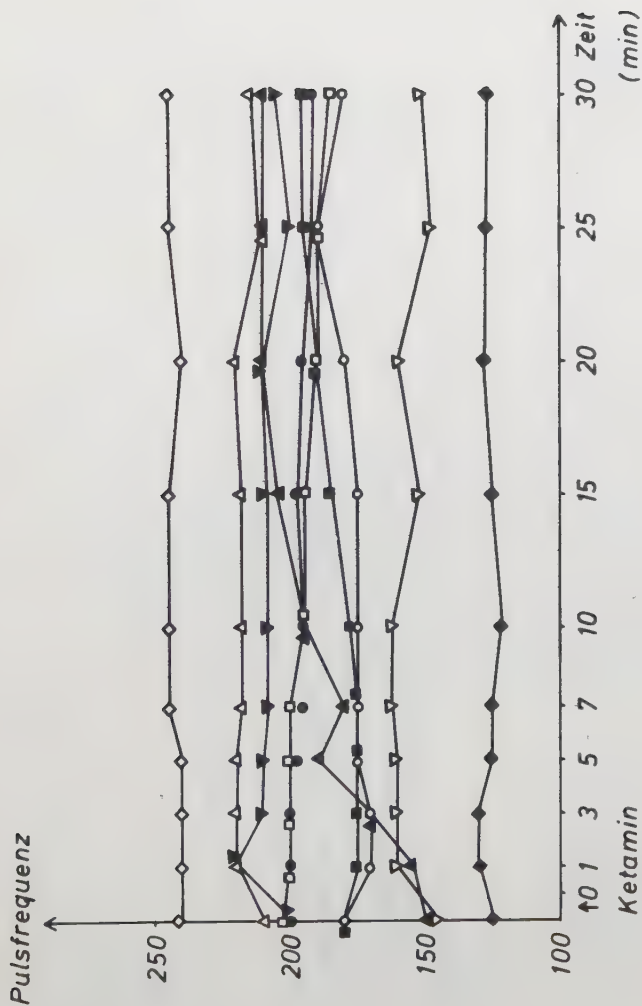


Abb. 6: Der Einfluß von 5 mg/kg Ketamin auf die Pulsfrequenz der einzelnen Versuchstiere

5.4. Arterieller Mitteldruck

Bei den vorliegenden Untersuchungen ergeben sich keine signifikanten Veränderungen des arteriellen Mitteldruckes. Ein einheitliches Verhalten ist nicht festzustellen. Die Werte schwanken in engen Grenzen.

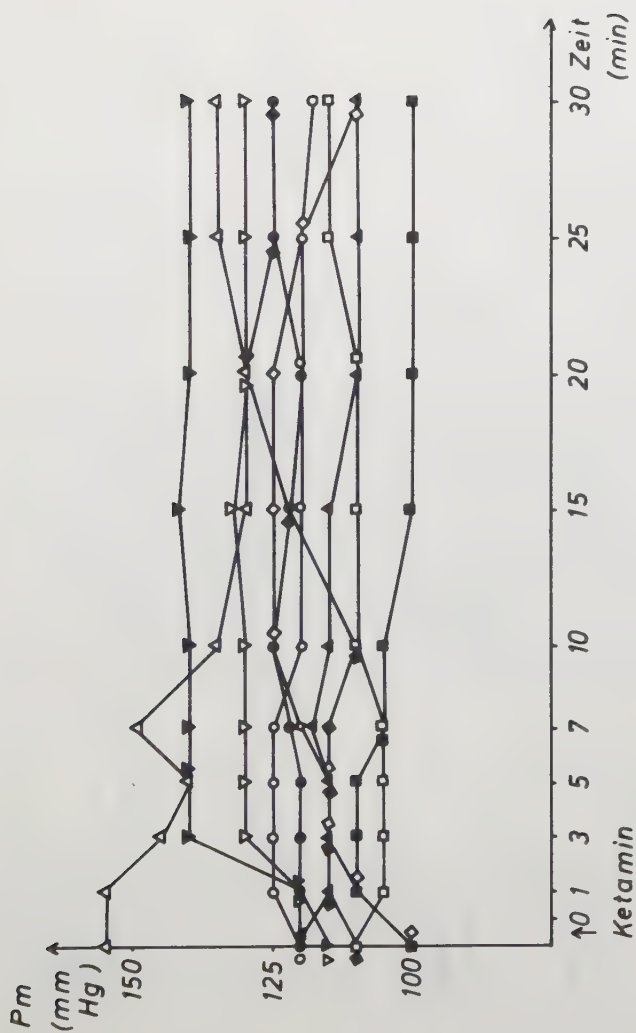


Abb. 7: Der Einfluß von 5 mg/kg Ketamin auf den arteriellen Mitteldruck der einzelnen Versuchstiere

5.5. Elektrolytkonzentrationen und Urinproduktion

Die Urinproduktion nimmt während der Meßperiode unter Ketaminwirkung gegenüber dem Ausgangswert durchschnittlich um 16,3 % ab. In den entnommenen Urinproben sind die Konzentrationen der Kalium-, Calcium- und Chlorionen unterschiedlich verändert. Die Natriumkonzentration ist signifikant erhöht.

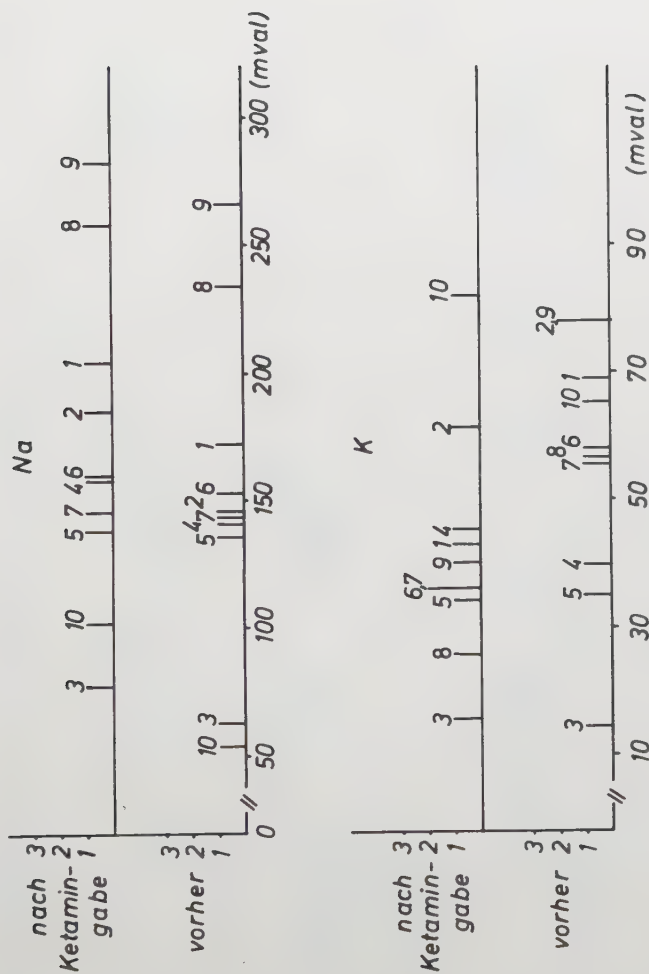


Abb. 8: Die Veränderung der Natrium- und Kaliumkonzentration im Urin der einzelnen Versuchstiere vor und nach Gabe von Ketamin

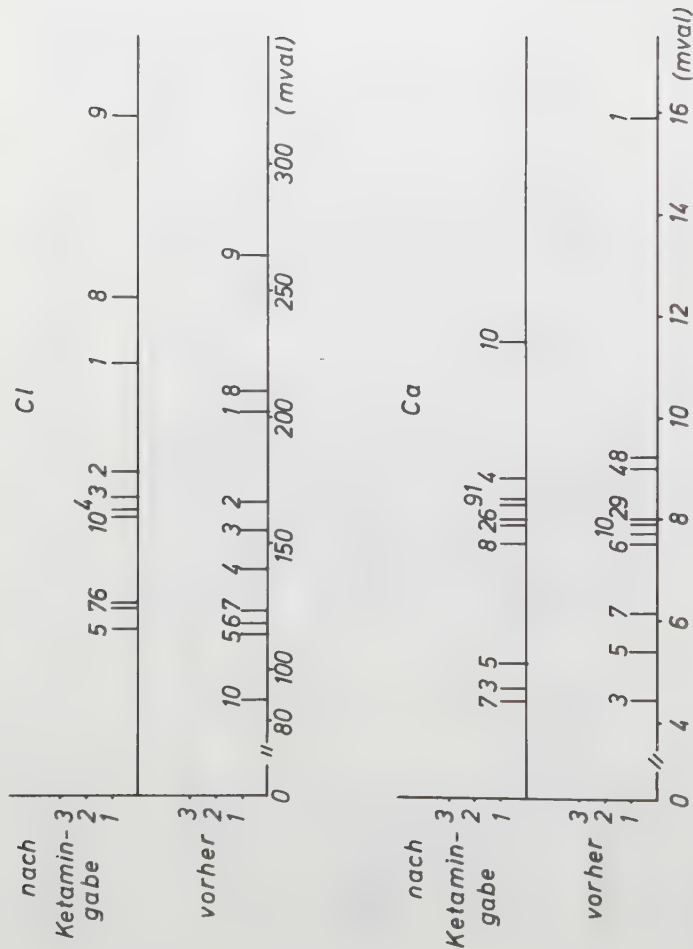


Abb. 9: Die Veränderungen der Calcium- und Chlorkonzentration im Urin der einzelnen Versuchstiere vor und nach Gabe von Ketamin

6. DISKUSSION

6.1. Diskussion der Methode

Die elektromagnetische Blutstrommessung bietet aus verschiedenen Gründen erhebliche Vorteile. Die hydrodynamische Größe der Strömung wird unmittelbar und ohne Berührung der Meßeinrichtung mit dem Blut in ein genau proportionales elektrisches Signal übersetzt. Die Behinderung der Strömung durch den Meßgeber ist bei korrekter Technik so klein, daß sie völlig vernachlässigt werden kann. Die Signalspannung folgt theoretisch bis zu beliebig hohen Frequenzen den Strömungssoszillationen getreu nach Amplitude und Phase. Wegen der Proportionalität des Signals zum jeweiligen Augenblickswert der Stromstärke ist die Anzeige des zeitlichen Mittelwertes der Stromstärke oder eines während einer bestimmten Zeit durchflossenen Volumens mittels elektrischer Integrationsglieder leicht zu erreichen.

Um eine fehlerlose Registrierung der Durchblutung zu erreichen, ist es notwendig, einen möglichst guten Kontakt zwischen Gefäßwand und Signalelektrode zu erzielen. Die Größe des Meßkopfes ist daher von entscheidender Bedeutung. Ein zu weiter Meßkopf wird durch die Pulsation des Gefäßes und durch die Atembewegung des Tieres in seiner Lage verändert. Dadurch treten Bewegungsartefakte auf, die die Meßgenauigkeit beeinflussen.

Gerade bei der elektromagnetischen Blutstrommessung ist zusätzlich noch mit elektrisch induzierten Meßfehlern zu rechnen, die aber durch entsprechende Erdung leicht ausgeschaltet werden können.

Die Vorbereitungen zu der eigentlichen Messung machen es unerlässlich, daß an der Niere Manipulationen durchgeführt werden, die zu einer vermehrten Katecholaminausschüttung führen. Dadurch kommt es zu einer Vasokonstriktion im Bereich der renalen Strombahn mit nachfolgender Verminderung der Nierendurchblutung. Dieser als Goldblatt-Mechanismus bekannte Vorgang zeigte sich zunächst in den Kontrollmessungen unmittelbar nach dem operativen Eingriff. Erst allmählich normalisierten sich die Werte, so daß etwa 45 - 60 Minuten später mit den eigentlichen Messungen begonnen werden konnte.

6.2. Diskussion der Ergebnisse

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, daß während einer Ketamin-Narkose beim Hund nach der intravenösen Injektion von 5 mg/kg Ketamin eine Kreislaufdepression eintrat.

Dieser Befund steht zunächst im Widerspruch mit den bisher bekannten Beobachtungen am Menschen, wo ein deutlicher Blutdruckanstieg, Pulsfrequenzsteigerung und Erhöhung des Herzminutenvolumens festgestellt wurde (1, 7, 15, 17, 26).

6.2.1. Lediglich am isolierten Herzen wurde eine negativ inotrope Wirkung des Ketamins beobachtet (3, 4, 6), die durch Calciumgluconat wieder rückgängig gemacht werden kann (12). Die bisherigen Untersuchungen geben allerdings noch keine Anhaltspunkte dafür, daß die extrazelluläre Calcium-Konzentration durch Ketamin beträchtlich gesenkt wird. Von anderer Seite (24) wird aus dem Verhalten von dp/dt max. am Ganztier nach Ketamin-gabe eine negativ inotrope Wirkung und eine negative Beeinflussung der Kontraktilität abgeleitet. Diese Wirkung des Ketamins läßt sich nicht unbedingt aus unseren Versuchen ableiten, obwohl zum Teil eine Kreislaufdepression eintrat.

6.2.2. Bei den hier vorliegenden Untersuchungen wurden die Tiere zur Einleitung der Narkose mit Atropin prämediziert und etwa 1 1/2 - 2 Stunden in oberflächlicher Stickoxydul-Analgesie gehalten. Daraus ergaben sich relativ hohe Kreislaufwerte vor Beginn der eigentlichen Untersuchungen. Die Ketamininjektion vertiefte die Anaesthesie und führte dadurch zu einer Senkung der erhöhten Ausgangswerte. Es erfolgte eine signifikante Verminderung des Herzminutenvolumens in der Beobachtungszeit mit einem Minimum zwischen 5 und 10 Minuten. Danach zeigten die Ergebnisse bis zum 30 Minuten-Wert wieder aufsteigende Tendenz.

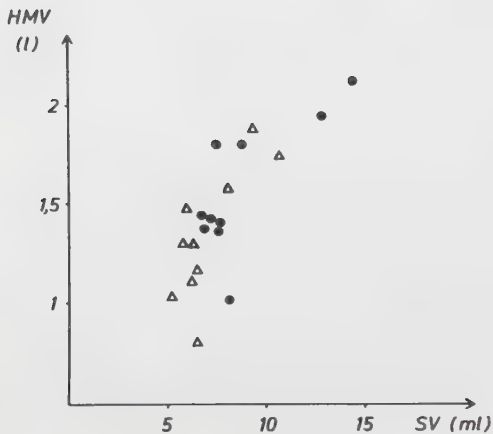


Abb. 10: Korrelationsdiagramm zwischen Herzminutenvolumen und Schlagvolumen.

Wie aus dem Diagramm hervorgeht, bilden die einzelnen Meßpunkte nahezu eine Gerade. Die rechnerische Überprüfung ergab, daß die beiden Parameter signifikant miteinander korrelieren ($r = 0,78$).

● Kontrollwert

Δ 10 Minuten nach Ketamininjektion

Im Sinne der eingangs aufgezeigten Fragestellung war es naheliegend, die einzelnen Kreislaufparameter miteinander zu vergleichen. Es wurden daher Korrelationsdiagramme angefertigt und die Meßwerte von Beobachtungspaaren der einzelnen Versuchstiere gegeneinander aufgetragen. Dabei zeigte sich eine signifikante Beziehung zwischen den Veränderungen von Herzminutenvolumen und Herzschlagvolumen unter Ketaminanaesthesie. Beide Meßwerte sind nach Ketamininjektion erniedrigt und steigen nach 25 - 30 Minuten wieder an, wobei das Schlagvolumen den Ausgangswert zum Teil geringfügig überschreitet. Da sich das Herzschlagvolumen als Quotient aus Herzminutenvolumen und Herzfrequenz errechnet und die Herzfrequenz unter Ketaminanaesthesie keine signifikanten Veränderungen zeigt, kann davon ausgegangen werden, daß die gemessene Senkung des Herzminutenvolumens unter Ketamin hauptsächlich auf eine Verminderung des Schlagvolumens zurückzuführen ist. Dies dürfte ebenfalls durch die veränderte Tiefe der Anaesthesie bedingt sein.

- 6.2.3. Bei den vorliegenden Untersuchungen zeigte sich insgesamt keine signifikante Veränderung der Pulsfrequenz oder des Blutdruckes. In der Mehrzahl der Fälle ergab sich nur eine leichte Blutdrucksteigerung nach Ketamininjektion. Die Pulsfrequenz war schon zu Beginn bei den Tieren überwiegend stark erhöht, so daß es kaum zu erwarten stand, daß durch Ketamin noch eine weitere Steigerung erfolgte. Entsprechend zeigten die Werte unter Ketamin-Anaesthesie auch nur eine

leichte Schwankung um den Ausgangswert, teils nach unten, teils nach oben tendierend. Lediglich drei Tiere hatten schon zu Anfang vor der Ketamininjektion eine geringere Pulsfrequenz und reagierten auf Ketamin mit einer sofortigen kurzfristigen Frequenzsteigerung.

6.2.4. Der von der Arbeitsgruppe Striegan, Eschner und Mitarbeiter beschriebene Abfall der Kalium- und Magnesiumkonzentration im Serum unter Ketamin-narkose (30) hat uns veranlaßt, die Bestimmung der Elektrolytkonzentrationen im Urin in die Untersuchungen miteinzubeziehen. Dabei zeigten die Kalium-, Calcium- und Chlorkonzentrationen keine signifikante Änderungen; lediglich Natrium war nach Ketamininjektion signifikant erhöht. Dies kann dadurch bedingt sein, daß zur Messung des Herzminutenvolumens mit der Thermo-Dilutionsmethode gekühlte physiologische Kochsalzlösung verwendet wurde, die in Mengen von 5 ml zu jeder Messung intravenös injiziert wurde.

6.3. Die arterielle renale Durchblutung verhielt sich in ihrer abfallenden Tendenz wie das Herzzeitvolumen, jedoch insgesamt weniger deutlich. Die Nierendurchblutung war nach Ketamingabe leicht verringert, obwohl der arterielle Mitteldruck die untere Autoregulationsgrenze der Nierendurchblutung von 70 - 80 mm Hg nicht unterschritt. Dies läßt zunächst vermuten, daß die Autoregulation der Niere nach Ketamin aufgehoben sei.

In der Literatur existiert eine gewisse Verwirrung über den Begriff "aufgehobene Autoregulation", da von einigen Autoren jede Druck-Stromstärke-Kurve, die konvex zur Druckabszisse verläuft, als aufgehobene Autoregulation interpretiert wird. Der Begriff sollte auf den Fall beschränkt bleiben, bei dem die Widerstandszunahme bei einem arteriellen Druck von 90 mm Hg nicht eintritt, die bei weiter ansteigendem arteriellen Druck die Durchblutung konstant hält. Es resultiert daraus ein weiterer Anstieg der Blutstromstärke bei Druckerhöhung über den normalen Autoregulationswert hinaus. Anders sind die Verhältnisse, wenn der hohe Strömungswiderstand, der normalerweise erst im Verlauf der arteriellen Drucksteigerung entsteht, dem Gefäßsystem bereits bei niedrigen Drucken vorgegeben ist, wie es z. B. durch Adrenalinzugabe möglich ist. Die Druck-Stromstärke-Kurven laufen dann wesentlich flacher und eine zusätzliche Widerstandszunahme bei Druckerhöhung tritt nicht mehr auf. Auch in diesem Fall resultieren Druck-Stromstärke-Kurven, die in ihrer Charakteristik denen bei aufgehobener Autoregulation ähnlich sind. Die Autoregulation ist jedoch nicht aufgehoben, sondern durch einen primären Gefäßtonus überlagert (31).

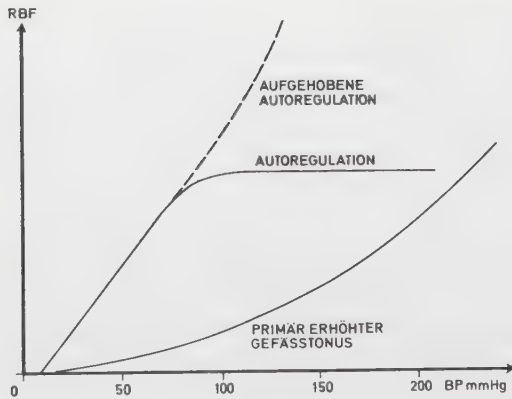


Abb. 11: Druck-Stromstärke-Beziehung in der Arteria renalis unter normalen Bedingungen (Autoregulation), nach aufgehobener Autoregulation (z. B. unter Papaverin) und bei primär erhöhtem Gefäßtonus (z. B. unter Adrenalin)

6.3.1. Für den Wirkungsmechanismus von Ketamin auf das kardiovaskuläre System konnte bisher keine restlos befriedigende Erklärung gefunden werden. Die Ergebnisse neuerer Untersuchungen deuten darauf hin, daß Ketamin eine cocainartige Wirkung besitzt.

Ketamin kann am Ganztier dazu führen, daß sowohl der Blutdruck als auch die Pulsfrequenz ansteigt. Der Blutdruckanstieg, der im wesentlichen durch Alpha-Rezeptoren vermittelt wird, wird durch Alphablocker blockiert, der Herzfrequenzanstieg kann durch Betablocker blockiert werden und durch kombinierte Anwendung von Alpha- und Beta-blockern kann man die Kreislaufeffekte weit-

gehend hemmen. Dies spricht dafür, daß endogene Katecholamine für diese Wirkung von Ketamin verantwortlich sind, denn eine direkte sympathomimetische Wirkung kann weitgehend ausgeschlossen werden (35).

Auch eine indirekte sympathomimetische Wirkung scheint unwahrscheinlich, da bei Versuchen von Hensel und Peter (9, 25) nach Ketamininjektion keine Steigerung der Plasma-Katecholamin-Konzentration gefunden werden konnte.

Dazu ist zu bemerken, daß die derzeit zur Verfügung stehenden fluorometrischen Methoden nur eine grobe Abschätzung der aktuellen Katecholamin-Blutspiegel gestatten.

Allerdings haben auch Versuche von Montel am isolierten Kaninchenherzen, bei denen man die Noradrenalin ausschüttung aus dem Kaninchenherzen sehr genau messen kann, gezeigt, daß nach Ketamin keine indirekte sympathomimetische Wirkung wie etwa nach Tyramin oder Amphetamin zu beobachten ist (21).

- 6.3.2. Dennoch hat Ketamin sympathomimetische Eigenschaften. Wie aus den Untersuchungen von Montel hervorgeht (20), zeigt Ketamin einen "cocainartigen Effekt". Man versteht darunter eine Wirkung, die zu einer Verstärkung der Effekte der sympathischen Reizung, der spontanen sympathischen Aktivität oder der Injektion von Katecholaminen durch eine Hemmung der physikalischen

Bindung von Katecholaminen führt. Die Aufnahme von extrazellulärem Adrenalin in die Zelle, wird durch Ketamin gehemmt. Durch diesen Effekt wird die spontane sympathische Aktivität in ihrer Wirkung rein peripher verstärkt. Das haben die Versuche von Montel ergeben. Wenn man am Herzen eine sympathische Reizung durchführt, wird die Herzfrequenzsteigerung durch Ketamin verstärkt und verlängert; es wird gleichzeitig mehr Noradrenalin abgegeben, nicht etwa durch vermehrte Synthese, sondern einfach dadurch, daß die Wiederaufnahme und damit die Inaktivierung von Noradrenalin gehemmt wird.

Die von uns ermittelten Veränderungen des Nierenminutenvolumens sprechen durchaus für einen solchen Zusammenhang. Diese besondere Wirkung von Ketamin würde zu einer Erhöhung des Gefäßtonus in der renalen Strombahn führen. Die Folge ist eine Verringerung des Nierenminutenvolumens, wie wir es bei allen Versuchstieren in Ketaminnarkose über 20 Minuten beobachten konnten. Hierbei wirkt die N_2O -Narkose noch begünstigend auf diesen Mechanismus ein, da man bei der flachen Stickoxydul-Analgesie immer mit einer spontanen, sympathischen Aktivität rechnen muß.

6.4. Ähnlich wie die Veränderung der Nierendurchblutung kann auch die kurzfristige Erhöhung des peripheren Widerstandes durch Ketamin als cocainartiger Effekt betrachtet werden. In einem Zeitraum von 5 Minuten fällt das Herzzeitvolumen gegenüber dem Ausgangswert deutlich ab, während der Blutdruck relativ konstant bleibt oder in engen Grenzen um den Kontrollwert schwankt. Die daraus resultierende Erhöhung des peripheren Widerstandes kann ebenfalls als Folge der cocainartigen Kreislaufwirkung von Ketamin angesehen werden.

7. Z U S A M M E N F A S S U N G

An zehn Bastardhunden wurde der Einfluß des Kurz-narkotikums Ketamin auf das cardiovaskuläre System und die Nierendurchblutung bestimmt. Vor und nach Gabe von Ketamin wurden dabei folgende Messungen vorgenommen:

Herzminutenvolumen,
arterieller Mitteldruck,
Nierenminutenvolumen,
Pulsfrequenz,
Urinausscheidung,
Elektrolyte im Urin.

Das Herzminutenvolumen wurde mit Hilfe der Thermo-Dilutionsmethode bestimmt, während das Nierenminutenvolumen mit einem elektromagnetischen Flußmesser ermittelt wurde. Die Urinproben wurden über einen dicht gegen die Wand schließenden Katheter im Ureter gewonnen. Nach Gabe von Ketamin ergaben sich folgende Veränderungen:

1. Herzminutenvolumen: - 8,4 % bis - 29,4 %
2. Nierenminutenvolumen: - 8,3 % bis - 20,5 %
3. Urinausscheidung: - 8,9 % bis - 22,6 %
4. Elektrolyte im Urin: Von den untersuchten Elektrolyten ist lediglich Na^+ signifikant erhöht, was als Folge der mehrmaligen i.v. Injektionen von physiologischer Kochsalzlösung bei der Bestimmung des Herzminutenvolumens mit der Kälteverdünnungsmethode zu werten ist.

5. Herzfrequenz und arterieller Mittel-
druck: Diese Parameter zeigen keine
signifikanten Veränderungen. Ein ein-
heitliches Verhalten ist nicht fest-
zustellen. Die Werte schwanken in
engen Grenzen.

Die Verminderung des Herzminutenvolumens und des Schlagvolumens nach Ketamin werden als Normalisierung der erhöhten Ausgangswerte diskutiert, die sich in der flachen Stickoxydulanaesthesia vor Ketaminapplikation ergaben.

Die in der Versuchsreihe festgestellte Abnahme der Nierendurchblutung hat zu Überlegungen über die pharmakologische Wirkung von Ketamin auf das Kreislaufsystem Anlaß gegeben. Es wird angenommen, daß die Senkung der renalen Durchblutung durch die "cocainartige" Wirkung dieses Narkotikums hervorgerufen wird.

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen, daß Ketamin die Nierendurchblutung für kurze Zeit vermindert. Der Einfluß ist aber nicht sehr gravierend, so daß eine Transplantation dieses Organes für Ketamin keine Kontraindikation darstellt.

o. T A B E L I E N

In den folgenden Tabellen sind die Meßwerte der Kreislaufparameter der einzelnen Versuchstiere vor und nach Ketamingabe zusammengestellt.

Pm	=	arterieller Mitteldruck
HF	=	Herzfrequenz
HMV	=	Herzminutenvolumen
RBF	=	renal blood flow
SV	=	Herzschlagvolumen

Tab. 1:

Minuten n. Injektion	Pm	HF	HMV	RBF	SV
Kontrolle	120	200	1,37	360	6,9
1	125	200	1,16	350	5, "
3	125	200	1,04	340	5, "
5	125	198	0,97	340	4,8
7	125	195	1,02	340	5,2
10	120	195	1,03	330	5,2
15	120	198	0,96	340	4,7
20	120	195	1,20	340	6,1
25	120	192	1,05	340	5,4
30	118	192	1,08	340	5,6

Gewicht des Hundes 7 kg

Gewicht der Niere 20 g

RBF = ml/100 g · min

Tab. 2:

Minuten n. Injektion	Pm	HF	HMV	RBF	SV
Kontrolle	120	180	1,40	375	7,7
1	115	170	1,17	350	6,8
3	115	170	1,11	360	6,5
5	115	175	1,14	360	6,5
7	118	175	1,11	355	6,3
10	115	175	1,11	355	6,3
15	115	175	1,12	360	6,4
20	110	180	1,29	370	7,1
25	110	190	1,25	380	6,5
30	110	180	1,23	380	6,8

Gewicht des Hundes 9 kg

Gewicht der Niere 20 g

RBF = ml/100 g · min

Tab. 3:

Minuten n. Injektion	Pm	HF	HMV	RBF	SV
Kontrolle	155	150	1,94	341	12,9
1	155	155	1,76	330	11,3
3	145	170	1,55	325	9,1
5	140	190	1,69	325	8,8
7	150	180	1,68	308	10,4
10	135	200	1,87	286	9,4
15	130	205	1,85	286	9,0
20	130	210	1,80	308	8,5
25	135	210	1,89	319	9,0
30	135	210	1,79	341	8,5

Gewicht des Hundes 9 kg

Gewicht der Niere 18 g

RBF = ml/100 g · min

Tab. 4:

Minuten n. Injektion	Pm	HF	HMV	RBF	SV
Kontrolle	115	210	1,44	360	6,8
1	120	220	1,31	345	5,9
3	140	220	1,29	345	5,8
5	140	220	1,31	335	5,9
7	140	218	1,35	335	6,1
10	140	218	1,30	325	5,9
15	142	218	1,39	315	6,3
20	140	220	1,36	315	6,1
25	140	210	1,68	345	8,0
30	140	215	2,01	360	9,3

Gewicht des Hundes 9,5 kg

Gewicht der Niere 20 g

RBF = ml/100 g · min

Tab. 5:

Minuten n. Injektion	Pm	HF	HMV	RBF	SV
Kontrolle	115	200	1,42	380	7,1
1	120	220	1,34	350	6,0
3	130	210	1,28	350	6,0
5	130	210	1,30	335	6,1
7	130	208	1,31	325	6,2
10	130	208	1,30	325	6,2
15	132	208	1,38	315	6,6
20	130	210	1,35	315	6,4
25	130	200	1,54	350	7,7
30	130	205	1,82	370	8,8

Gewicht des Hundes 10 kg

Gewicht der Niere 20 g

RBF = ml/100 g · min

Tab. 6:

Minuten n. Injektion	Pm	HF	HMV	RBF	SV
Kontrolle	120	145	2,11	344	14,5
1	120	160	1,75	335	10,9
3	120	160	1,70	323	10,6
5	120	160	1,66	323	10,3
7	122	162	1,67	310	10,3
10	125	162	1,74	301	10,7
15	122	152	2,01	292	13,2
20	120	160	2,01	292	12,5
25	125	148	2,13	301	14,3
30	125	152	1,77	323	11,6

Gewicht des Hundes 11 kg

Gewicht der Niere 23 g

RBF = ml/100 g • min

Tab. 7:

Minuten n. Injektion	Pm	HF	HMV	RBF	SV
Kontrolle	110	203	1,80	352	8,8
1	105	200	1,59	330	8,0
3	105	200	1,49	319	7,5
5	105	200	1,45	319	7,3
7	105	200	1,43	319	7,2
10	110	195	1,58	308	8,1
15	110	195	1,45	308	7,4
20	110	190	1,67	319	8,7
25	115	190	1,72	330	9,0
30	115	185	1,82	341	9,8

Gewicht des Hundes 7 kg

Gewicht der Niere 18 g

RBF = ml/100 g • min

Tab. 8:

Minuten n. Injektion	Pm	HF	HMV	RBF	SV
Kontrolle	100	180	1,37	370	7,6
1	110	175	1,18	356	6,7
3	110	175	1,11	343	6,3
5	110	175	1,10	343	6,2
7	105	175	1,02	330	5,8
10	105	177	1,15	323	6,4
15	100	185	1,03	317	5,5
20	100	190	1,28	317	6,7
25	100	195	1,57	343	8,0
30	100	195	1,67	330	8,5

Gewicht des Hundes 7,5 kg

Gewicht der Niere 15 g

RBF = ml/100 g · min

Tab. 9:

Minuten n. Injektion	Pm	HF	HMV	RBF	SV
Kontrolle	100	240	1,80	482	7,5
1	110	240	1,71	462	7,1
3	115	240	1,63	462	6,7
5	115	240	1,55	462	6,4
7	120	245	1,52	436	6,2
10	125	245	1,48	409	6,0
15	125	245	1,43	383	5,8
20	125	240	1,47	396	6,1
25	120	245	1,53	429	6,2
30	110	245	1,61	429	6,5

Gewicht des Hundes 11,5 kg

Gewicht der Niere 30 g

RBF = ml/100 g . min

Tab. 10:

Minuten n. Injektion	Pm	HF	HMV	RBF	SV
Kontrolle	110	125	1,02	400	8,1
1	115	130	0,89	384	6,8
3	115	130	0,83	384	6,3
5	115	125	0,80	384	6,4
7	115	125	0,72	360	5,7
10	110	122	0,80	360	6,5
15	122	125	0,80	344	6,4
20	130	128	0,84	352	6,5
25	125	127	0,87	384	6,8
30	125	127	0,90	384	7,0

Gewicht des Hundes 9 kg

Gewicht der Niere 25 g

RBF = ml/100 g . min

F r i e d m a n n - T e s t
zur statistischen Erfassung der Ergebnisse
von: Herzminutenvolumen
Nierenminutenvolumen
Schlagvolumen
Pulsfrequenz
arteriellem Mitteldruck

1. Herzminutenvolumen

Tier	0	R	1	R	10	R	30	R
1	1,37	4	1,16	3	1,03	1	1,08	2
2	1,40	4	1,17	2	1,11	1	1,23	3
3	1,94	4	1,76	1	1,87	3	1,79	2
4	1,44	3	1,31	2	1,30	1	2,61	4
5	1,42	3	1,34	2	1,30	1	1,82	4
6	2,11	4	1,75	2	1,74	1	1,77	3
7	1,80	3	1,59	2	1,58	1	1,82	4
8	1,37	3	1,18	2	1,15	1	1,67	4
9	1,80	4	1,71	3	1,48	1	1,61	2
10	1,02	4	0,89	2	0,80	1	0,90	3
	36		21		12		31	

2. Nierenminutenvolumen

Tier	0	R	1	R	10	R	30	R
1	72	4	70	3	66	1	68	2
2	75	3	70	1	71	2	76	4
3	62	3,5	60	2	52	1	62	3,5
4	72	3,5	69	2	65	1	72	3,5
5	76	4	70	2	65	1	74	3
6	80	4	78	3	70	1	75	2
7	64	4	60	2	56	1	62	3
8	56	4	54	3	49	1	50	2
9	146	4	140	3	124	1	130	2
10	100	4	96	2,5	90	1	96	2,5
		38	23,5		11		27,5	

3. Schlagvolumen

Tier	0	R	1	R	10	R	30	R
1	6,9	4	5,8	3	5,2	1	5,6	2
2	7,7	4	6,8	2,5	6,3	1	6,8	2,5
3	12,9	4	11,3	3	9,4	2	8,5	1
4	6,8	3	5,9	1,5	5,9	1,5	9,3	4
5	7,1	3	6,0	1	6,2	2	8,8	4
6	14,5	4	10,9	2	10,7	1	11,6	3
7	8,8	3	8,0	1	8,1	2	9,8	4
8	7,6	3	6,7	2	6,4	1	8,5	4
9	7,5	4	7,1	3	6,0	1	6,5	2
10	8,1	4	6,8	2	6,5	1	7,0	3
36		21		13,5		29,5		

4. Pulsfrequenz

Tier	0	R	1	R	10	R	30	R
1	200	3,5	200	3,5	195	2	192	1
2	180	3,5	170	1	175	2	180	3,5
3	150	1	155	2	200	3	210	4
4	210	1	220	4	218	3	215	2
5	200	1	220	4	208	3	205	2
6	145	1	160	3	162	4	152	2
7	203	4	200	3	195	2	185	1
8	180	3	175	1	177	2	195	4
9	240	1,5	240	1,5	245	3,5	245	3,5
10	125	2	130	4	122	1	127	3
		21,5	27		25,5		26	

5. Arterieller Mitteldruck

Tier	0	R	1	R	10	R	30	R
1	120	2,5	125	4	120	2,5	118	1
2	120	4	115	2,5	115	2,5	110	1
3	155	3,5	155	3,5	135	1,5	135	1,5
4	115	1	120	2	140	3,5	140	3,5
5	115	1	120	2	130	3,5	130	3,5
6	120	1,5	120	1,5	125	3,5	125	3,5
7	110	2,5	110	4	105	1	100	2,5
8	100	2,5	110	4	105	1	100	2,5
9	100	1	110	2,5	125	4	110	2,5
10	110	1,5	115	3	110	1,5	125	4
21		26		26		27		

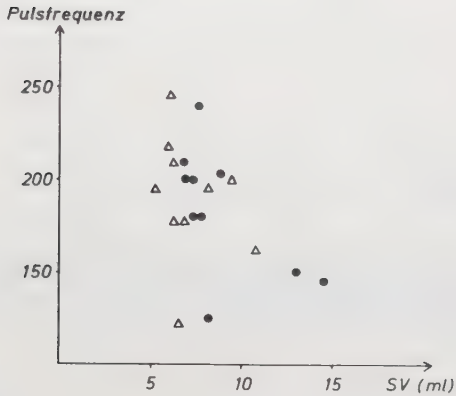


Abb. 12: Korrelationsdiagramm zwischen Pulsfrequenz und Schlagvolumen.

Aus der Lage der Meßpunkte geht hervor, daß diese beiden Parameter nicht miteinander korrelieren.

● Kontrollwert

▲ 10 Minuten nach Ketamininjektion

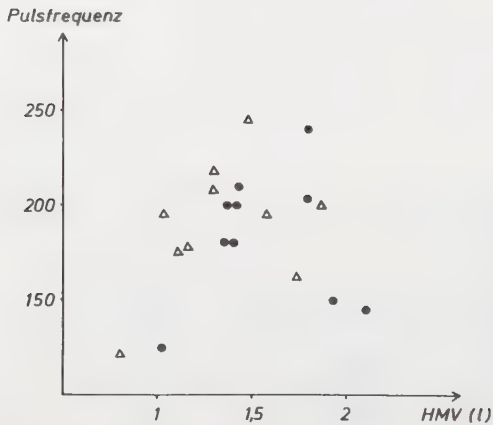


Abb. 13: Korrelationsdiagramm zwischen Pulsfrequenz und Herzminutenvolumen.
Die einzelnen Parameter zeigen keine Korrelation.

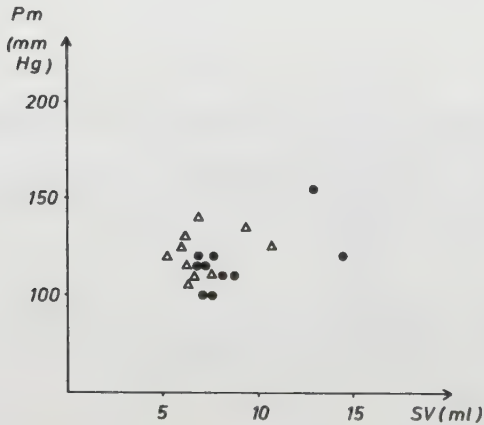


Abb. 14: Korrelationsdiagramm zwischen arteriellem Mitteldruck und Schlagvolumen.
Die einzelnen Parameter zeigen keine Korrelation.

● Kontrollwert

△ 10 Minuten nach Ketamininjektion

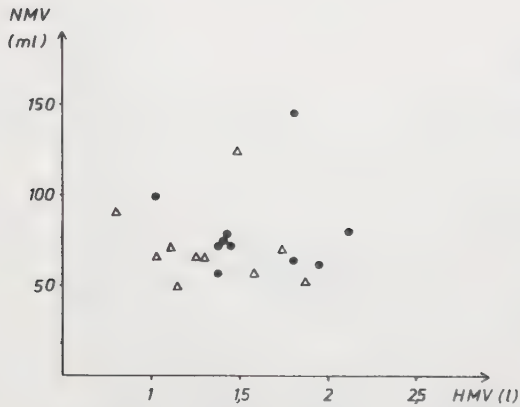


Abb. 15: Korrelationsdiagramm zwischen Nierenminutenvolumen und Herzminutenvolumen.
Es kann keine Korrelation festgestellt werden.

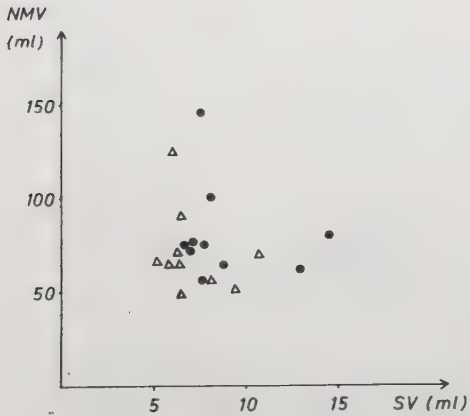


Abb. 16: Korrelationsdiagramm zwischen Nierenminutenvolumen und Schlagvolumen.
Es kann keine Korrelation festgestellt werden.

- Kontrollwert
- Δ 10 Minuten nach Ketamininjektion

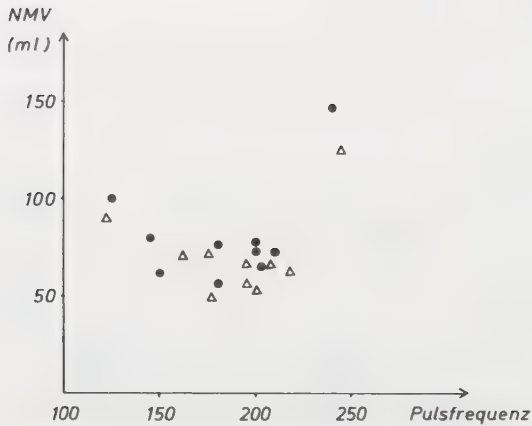


Abb. 17: Korrelationsdiagramm zwischen Nierenminutenvolumen und Pulsfrequenz. Die einzelnen Parameter zeigen keine Korrelation.

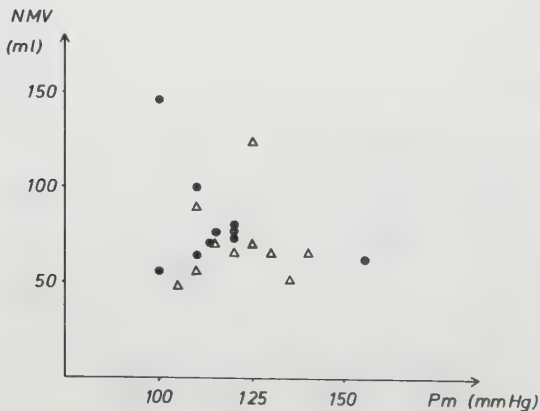


Abb. 18: Korrelationsdiagramm zwischen Nierenminutenvolumen und arteriellem Mitteldruck. Die einzelnen Parameter zeigen keine Korrelation.

- Kontrollwert
- △ 10 Minuten nach Ketamininjektion

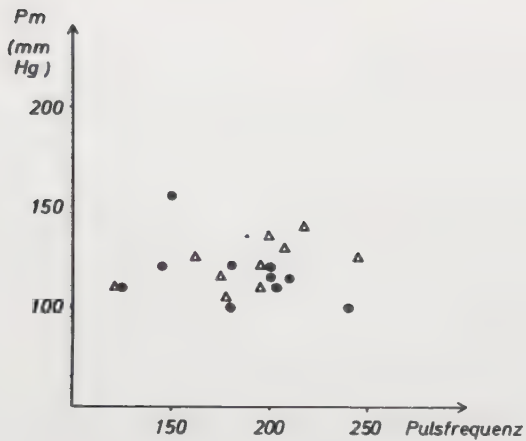


Abb. 19: Korrelationsdiagramm zwischen arteriellem Mitteldruck und Pulsfrequenz. Die einzelnen Parameter zeigen keine Korrelation.

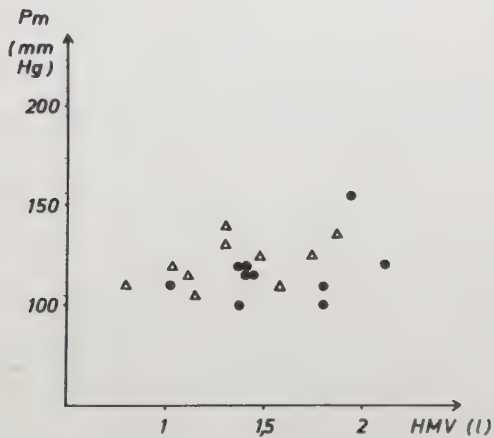


Abb. 20: Korrelationsdiagramm zwischen arteriellem Mitteldruck und Herzminutenvolumen. Die einzelnen Parameter zeigen keine Korrelation.

● Kontrollwert

△ 10 Minuten nach Ketamininjektion

9. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. BOVILL, J.G., J.W. DUNDEE: Current status of ketamine anaesthesia. Lancet (1971) Volume 1 S. 1285-80.
2. CHEN, G.: The pharmacology of ketamine. Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 40, Berlin-Heidelberg-New York: Springer (1969) S. 1-11.
3. DOWDY, E.G., K. KAYA: Studies of the mechanism of cardiovascular reponses to CI - 581. Anaesthesiology, Philadelphia 29 (1968) S. 931-943.
4. FISCHER, K.: Vergleichende tierexperimentelle Untersuchungen zum Einfluß verschiedener Narkotica auf das Herz. Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 69, Berlin-Heidelberg-New York: Springer (1973) S. 11-21.
5. FISCHER, K.: Die Wirkung von Ketamin auf den Herzmuskel. Anaesth. Inform., Gräfelfing 6 (1971) S. 187-190.
6. GOLDBERG, A.H., P.W. KEANE: Effects of ketamine on contractile performance and excitability of isolated heart muscle. I. Pharmacol. exp. Ther., Baltimore 175 (1970) S. 388-394.
7. GÖTT, U.: Zur Anaesthesie mit Cyclohexylaminen. Anaesthesist 9 (1960) S. 261-265.

8. HENSEL, I., U. BRAUN: Untersuchungen über Kreislauf- und Stoffwechselveränderungen unter Ketamine-Narkose. Anaesthesist 21 (1972) S. 44-49.
9. HENSEL, I., U. BRAUN: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der Katecholaminaktivität unter Ketaminnarkose. Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 69, Berlin-Heidelberg-New York: Springer (1973) S. 63-76.
10. JUNGER, H., R. SCHORER: Kreislaufwirkung von Ketamin. Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 69, Berlin-Heidelberg-New York: Springer (1973) S. 54-58.
11. KAUMP, D., S.M. KURTZ: Toxicology of Ketamine. Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 40, Berlin-Heidelberg-New York: Springer (1969) S. 12-19.
12. KETTLER, D., G. HELBIG: Die Bedeutung von hämodynamischen Veränderungen durch Ketamin für den Sauerstoffbedarf und die Sauerstoffversorgung des Herzens. Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 69, Berlin-Heidelberg-New York: Springer (1973) S. 22-36.
13. KNOX, J.W.D., J.G. BOVILL: Clinical study of induction agents: XXXVI: Ketamine. Brit. J. Anaesth. 42 (1970) S. 875-885.

14. KREUSCHER, H., H. GAUCH: Kreislaufanalytische Untersuchungen bei Anwendung von Ketamine am Menschen. Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 40, Berlin-Heidelberg-New York: Springer (1969) S. 52-57.
15. LANGREHR, D., P. ALAI: Zur Narkose mit Ketamine (CI - 581): Bericht über erste Erfahrungen in 500 Fällen. Anaesthesist 16 (1967) S. 308-318.
16. LANGREHR, D., W. STOLP: Der Einfluß von Ketamine auf verschiedene Vitalfunktionen des Menschen. Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 40, Berlin-Heidelberg-New York: Springer (1969) S. 25-51.
17. LENNARTZ, H., M. ZINDLER: Vergleichende tierexperimentelle Untersuchung der Herz- und Kreislaufdynamik von Ketamine, Propanidid und Baytinal. Anaesthesist 19 (1970) S. 252-257.
18. MC CARTHY, D.: Observation of the direct action of CI 581 on the myocardium as detected in the dog heart lung preparation. Parke Davis Research Division, (Hausmitteilung) 1966.
19. MEISNER, H., K. MESSMER: Die elektromagnetische Messung der Blutströmung. Z. Kreisl.-Forsch. 58 (1969) S. 307-319.

20. MONTEL, H., K. STARKE: Tierexperimentelle Untersuchungen zum Mechanismus der pulsfrequenz- und blutdrucksteigernden Wirkung des Ketamins. Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 69, Berlin-Heidelberg-New York: Springer (1973) S. 77-83
21. MUSCHOLL, E.: Podiumsdiskussion. Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 69, Berlin-Heidelberg-New York: Springer (1973) S. 172-179.
22. NIEDERMAYER, B., K. ROOSEN: Durch Ketamin bedingte Veränderungen des Herzminutenvolumens bei Patienten unter Neuroleptanalgesie. Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 69, Berlin-Heidelberg-New York: Springer (1973) S. 125-131.
23. OCHWADT, B.: Zur Selbststeuerung des Nierenkreislaufs. Pflügers Arch. ges. Physiol. 262 (1956) S. 207-218.
24. PATSCHKE, D., J.B. BRÜCKNER: Der Einfluß von Ketaminanaesthesia auf die Nierendurchblutung. Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 69, Berlin-Heidelberg-New York: Springer (1973) S. 132-140.
25. PETER, K., W. DIETZE: Hämodynamische Veränderungen im Schock bei intravenöser Narkoseeileitung mit Ketamin. Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 69, Berlin-Heidelberg-New York: Springer (1973) S. 120-124.

26. PODLESCH, J., M. ZINDLER: Erste Erfahrungen mit dem Phencyclidinderivat Ketamine (CI - 581), einem neuen intravenösen und intramuskulären Narkosemittel. *Anaesthesist* 16 (1967) S. 299-303.
27. SEIFEN, E., H. MEHMEL: Anticholinergic effects of ketamine. *Fed. Proc.* 30 (1971) Abstract 1743.
28. SLAMA, H., J. PIIPER: Direktanzeigendes Rechenggerät zur Bestimmung des Herzzeitvolumens mit der Thermo-Injektionsmethode. *Z. Kreisl.-Forsch.* 53 (1964) S. 322-328.
29. STANLEY, V., J. HUNT: Cardiovascular and respiratory function with CI - 581. *Anaesth. Analg. Cleveland* 41 (1968) S. 760-767.
30. STRIEGAN, R., P. MILEWSKI: Ketamin-Narkose in der Urologie. In: *Advances in anaesthesiology and resuciation*, Volume 1, Hrsg.: I. Hoder, R. Jedlicke, J. Pokorný. Avicenum-Czechoslovak medical Press, Prague (1972 S. 575-577.
31. THURAU, K.: Niere. In: *Physiologie des Kreislaufs*. Hrsg. E. Schütz, Bd. 1, Berlin-Heidelberg-New York: Springer (1971) S. 293-346.
32. TRABER, D.L., R.D. WILSON: The effect of beta-adrenergic blockade on the cardiopulmonary response to ketamine. *Anaesth. Analg. Cleveland* 49 (1970) S. 604-613.

33. TRABER, D.L., R.D. WILSON: Differentiation of the cardiovascular effects of CI - 581. Anaesth. Analg. Cleveland 47 (1968) S. 769-778.
34. TRABER, D.L., R.D. WILSON: A detailed study of the cardiopulmonary response to ketamine and its blockade by atropine. Sth. med. J. Bgham, Ala 63 (1970) S. 1077-1081.
35. TRABER, D.L., R.D. WILSON: Blockade of the hypertensive response to ketamine. Anaesth. Analg. Cleveland 49 (1970) S. 420-426.
36. VIRTUE, R.M., J.M. ALANIS: An anaesthetic agent: 2 - Orthochlorophenyl, 2 methylaminocyclohexanone - Hcl (CI - 581). Anaesthesiology 28 (1967) S. 823-833.

Herrn Professor Dr. H. Kreuscher danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und seine Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Mein Dank gilt auch Herrn Professor Dr. Hohenfellner für die Übernahme des Korreferates.

Für seinen Rat bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse bin ich Herrn Professor Dr. Berger zu Dank verpflichtet.

Besonderen Dank schulde ich auch Herrn Dr. Fischer, Dr. Sehati und Herrn Müller für ihre Hilfe bei der praktischen Durchführung der Versuche.

L e b e n s l a u f

Am 25. August 1949 wurde ich als Sohn des Transportunternehmers August Omlor und seiner Ehefrau Elfriede in Jägersburg geboren.

Von 1955 bis 1960 besuchte ich die Grundschule in meinem Heimatort und trat dann in das Realgymnasium in Homburg ein, wo ich am 14. Juni 1968 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1968/69 begann ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz das Studium der Zahnmedizin. Nach zwei Semestern bestand ich dort die naturwissenschaftliche Vorprüfung und schloß nach weiteren drei Semestern den vorklinischen Teil des Studiums mit der zahnärztlichen Vorprüfung ab. In den folgenden Semestern studierte ich an der Universitätsklinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten in Mainz. Im Wintersemester 1971/72 begann ich das Studium der Medizin als Zweitstudium und legte nach einer Prüfung in Botanik im Herbst 1972 die ärztliche Vorprüfung ab. Nach insgesamt zehn Semestern beendete ich im November 1973 das Studium der Zahnheilkunde mit dem Staatsexamen. Im Anschluß daran setzte ich das Medizinstudium fort; zur Zeit befinde ich mich im 3. klinischen Semester.

